

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Berlin - Neukölln
(Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.K.Holldack)
und
aus dem Institut für Haematologie der GSF,
Assoziation mit Euratom, München
(Leiter: Prof.Dr.W.Stich)

DIE EINWIRKUNG VON EISEN AUF MENSCHLICHES
KNOCHENMARK IN VITRO.

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
K e h r, Jürgen
aus Berlin

1971

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen
Krankenhauses Berlin - Neukölln
(Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.K.Holldack)
und
aus dem Institut für Haematologie der GSF,
Assoziation mit Euratom, München
(Leiter: Prof.Dr.W.Stich)

DIE EINWIRKUNG VON EISEN AUF MENSCHLICHES
KNOCHENMARK IN VITRO.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
K e h r, Jürgen
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. Irene Boll

Korreferent: Professor Dr. med. Horst Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 6. 4. 1971

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

G l i e d e r u n g

- 1.) Überblick über den Eisenstoffwechsel
- 2.) Methode
- 3.) Ergebnisse
 - a.) morphologisches Zellbild
 - b.) Reifungskurven
 - c.) Mitoseindices
 - d.) karyologische Kurve
 - e.) G/E Indices
- 4.) Diskussion
- 5.) Zusammenfassung
- 6.) Literaturverzeichnis

Eisen gehört zu den lebenswichtigen Bestandteilen des menschlichen Organismus. Es dient zur reversiblen O_2 - Bindung am Hämoglobinmolekül sowie zum Elektronentransport an den Zellhäminen. Zellhämine sind Chromoproteine, die in allen Körperzellen vorkommen. Als prosthetische Gruppe haben sie den Eisenporphyrinkomplex Häm. Als Kofaktor wirkt Eisen in Flavoproteinen und anderen Enzymen. Die Flavoproteine umfassen: Succinatdehydrogenasen, Ubichinonreduktase, Xanthinoxidase, Acyl - CoA - Dehydrogenase und $NADH_2$ - Zytochrom - c - Reduktase.

Der Gesamtbestand an Eisen beträgt beim gesunden Erwachsenen in Abhängigkeit vom Körpergewicht 3-5 g (20). Der größte Teil (etwa 70%) ist Hämoglobineisen, im Myoglobin sind 0,1 - 0,3 g enthalten, die Gesamtfermenteisenmenge beträgt weniger als 100 mg. Die im strömenden Blut zirkulierende Plasmaeisenmenge macht 4 mg aus. Das nach der Resorption ins Blut gelangte Eisen wird im Plasma an eine spezifische Eiweißkomponente, dem Transferrin, gebunden, so daß ein Transferrin - Eisen - Komplex entsteht (2).

Transferrin ist ein "spezifisches eisenbindendes Globulin"; ein Transferrinmolekül bindet zwei Eisenatome. Das im Plasma zirkulierende Eisen ist in dreiwertiger Form an Transferrin gekoppelt. Transferrin ist im Organismus des Erwachsenen zu ca. 7 - 15 g enthalten und wird in der Leber gebildet. Nur eine kleine Menge des im Plasma sich befindenden Eisens ist als Hämoglobineisen an Haptoglobin und Hämopectin gekoppelt, der größere Teil ist an Transferrin gebunden.

Im Plasma ist Transferrin zu ca. 260mg/100ml enthalten, das etwa 320 µg Eisen aufnehmen kann. Dieser Wert entspricht der "totalen Eisenbindungskapazität" (2;20). Da normalerweise nur ein Drittel des Transferrins an Eisen gebunden ist, werden die restlichen zwei Drittel als "freie Eisenbindungskapazität" (2) bezeichnet.

Die Übertragung von Eisen auf die Zellmembran der RES - Zellen und Erythroblasten kommt durch die Anlagerung von Transferrinmolekülen an "Empfängerzellen" zustande (Katz und Jandl 1964) (17;18).

Aus ferrokinetischen Untersuchungen von Pollycove und Mortimer (21) geht hervor, daß nicht alles ins Knochenmark eingetretene Eisen von den unreifen Vorstufen der roten Blutzellen aufgenommen wird.

Durch die Aufnahme von Eisen in das Zellinnere wird Energie verbraucht und das Eisen wird an einen ATP-Ascorbinsäure - Komplex (Allen und Jandl) (1) gebunden. Innerhalb der Zelle findet eine erneute Bindung an Apoferritin statt. In den Erythroblasten erfolgt mit Hilfe der Häm-synthetase, dem Goldberg - Ferment (Goldberg und Mitarbeiter) (13), der Einbau des Eisens in das Hämoglobin.

Erythroblasten besitzen eine starke Affinität zu Transferrin; bei 30-60 % Transferrinsättigung ist die Aufnahme in den Erythroblasten am größten. Beim Menschen scheint der basophile Erythroblast am meisten Eisen aufzunehmen (19). Bei Zunahme der freien Eisenbindungskapazität wird Eisen vermehrt vom Knochenmark aufgenommen, bei Abnahme der totalen Eisenbindungskapa-

zität und Zunahme der Eisensättigung wird eine vermehrte Abwanderung von Eisen ins RES bewirkt.

Bessis und Breton-Gorius nehmen einen anderen Eisenübertragungsmechanismus an (5). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen konnten sie an Knochenmarkpartikeln einen Vorgang ähnlich der Pinocytose, " die Rhopheozytose ", beobachten. Kleine Haufen von Erythroblasten umgeben eine Retikulumzelle, die Granula enthält. Sobald das Ferritin "mikrophagocytotisch" von den Membranen der Erythroblasten aufgenommen wird, dringt es in die Mitochondrien ein, um dort zu eisenhaltigen Mizellen umgewandelt zu werden. Nach dem Platzen der Mitochondrien verbreiten die Mizellen sich im Zytoplasma und nehmen dort an der Hämoglobinsynthese teil.

Bei gewissen hypochromen Anämien (5) dringt zwar das Eisen in die roten Blutzellen ein, kann aber nicht an der Hämoglobinsynthese teilnehmen. Im Zytoplasma sind nur zerstreute Ferritinmoleküle zu beobachten. Wahrscheinlich gelangt nur ein Teil des in Hämoglobin eingebauten Eisens in die Erythroblasten.

Weitere Beobachtungen im Elektronenmikroskop von Bessis und Breton-Gorius (4) zeigen bei Eisenmangelanämien weder in Retikulumzellen noch in Erythroblasten Ablagerungen von Ferritinmolekülen. Als Ursache geben sie zwei Gründe an: Durch Rhopheozytose werden entweder 1.) Ferritinmoleküle in die Zelle gebracht; ihre Anzahl ist aber zu gering, so daß es unmöglich ist, sie im Elektronenmikroskop zu erfassen, oder

2.) es werden keine Ferritinmoleküle in die Zelle gebracht, aber dafür andere Substanzen, die für die Erythroblastenreifung von Bedeutung sind.

Das Depoteisen umfasst das wasserunlösliche Hämosiderin und das wasserlösliche Ferritin. Es kommt hauptsächlich in Leber, Knochenmark und Milz vor und macht 1,0 - 1,5 g aus.

Das gesamte Körpereisen stammt aus der Nahrung. Die tägliche Eisenaufnahme mit der Nahrung beträgt nach Untersuchungen der World Health Organisation (1958) etwa 10 - 30 mg, davon werden maximal 10% resorbiert. Eine genügende Eisenzufuhr hängt von der Aufnahme eisenhaltiger Nahrung ab. Eisenreiche Nahrungsmittel sind Fleisch, besonders Leber, bestimmte Grüngemüse und Sojabohnen (2).

Die Eisenresorption erfolgt hauptsächlich im Duodenum und oberen Dünndarm. Die Resorption kann nur erfolgen, wenn das Eisen der Nahrung in ionisierter Form vorliegt. Durch die Magensalzsäure kann das Eisen in eine niedermolekulare Form (Ion oder Chelatkomplex) überführt werden. Das Vitamin C wird als Stabilisator benötigt. (Plöttner und Heilmeyer)(15)

Durch eine gesteigerte Erythropoese wird die Resorption anorganischen Eisens gefördert: z.B. nach akutem Blutverlust, akuter oder chronisch hämolytischer Anämie, bei Hypoxie oder nach Verabreichung von Kobalt

oder Erythropoietin.(22)

Bei Eisenmangel - Ratten erhielt Stohlmann jr. (1963) (24) Eisenmangelanämien und Microcyten, die sich erst nach Zugabe von Erythropoietin und Eisen zu Normocyten zurückbildeten.

Der Eisenstoffwechsel wird weniger durch die Ausscheidung als durch die Eisenaufnahme gesteuert. Zwei Faktoren haben auf die Größe der Eisenresorption einen entscheidenden Einfluß:

- 1.) die Größe der Eisenspeicher und
- 2.) die Größe der Erythropoese.

Bei Abnahme der Eisenspeicher nimmt die Eisenresorption zu und umgekehrt.

Jede Anregung der Erythropoese fördert die Eisenresorption. (Heinrich und Mitarb.)(15)

Das Eisen wird nur in sehr geringen Mengen im Dickdarm ausgeschieden.(15) Der Verlust entsteht durch abgestoßene Zellen von Haut- und Anhangsgebilden, Schleimhäuten, roten und weißen Blutzellen. Der Verlust beim Manne ist sehr gering. Er beträgt 0,3-1mg/die. Bei der Frau liegt der tägliche Eisenverlust wesentlich höher und wird mit 1,0 - 1,5 mg, hervorgerufen durch Menstruationsblutungen, angegeben.

F r a g e s t e l l u n g

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob durch einen direkten Eisen - Zusatz die Reifung der Knochenmarkzellen der Erythropoese gefördert wird, oder ob eine Vermehrung der Regeneration eintritt. Es wurden Knochenmarkkulturen mit einer Konzentration von 1,25 γ /ml eines Fe^{III} - Salzes im Nährmedium und ohne Zusatz als Kontrolle angelegt. Hierzu wurde das klinisch gut wirksame Natriumcitrat von Fe^{III} (Ferrlecit^R) verwendet.

Nach Differentialzählungen wurden Reifungskurven und eine karyologische Kurve der Erythropoese angefertigt und die Mitoseindices und G/E Indices in einer Tabelle zusammengestellt.

M e t h o d e

Es wurden Kulturen von menschlichem Knochenmark nach der von Carrel beschriebenen Methode der Gewebezüchtung im hängendem Koagulum, modifiziert von Boll, (9) angelegt.

Sternalpunktate wurden von fünf weiblichen Patienten und einem Mann verwendet.

Das Nährmedium enthielt 50% Eigen-bzw. Fremdplasma, 10% Corrhormon und 40% Hanklösung. Jeweils ein Tropfen von dieser Mischung wird auf Deckgläser gebracht und bildet ein Koagulum. Diesem koagulierten Tropfen wird ein Knochenmarkbröckel beigesetzt, mit Serum überschichtet und mit einem hohlgeschliffenen Objektträger, umrandet von Paraffin, luftdicht verschlossen und anschließend im Brutschrank bei 37⁰Celsius inkubiert.

Diese Kulturen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden ausgestrichen und ebenso wie die nach der Knochenmarkentnahme hergestellten Originalausstriche nach Pappenheim gefärbt.

Die Kulturen bestehen aus:

- 1.) Kontrollkulturen ohne Zusatz
- 2.) Kulturen mit einem Zusatz bis zur Endkonzentration von 1,25 γ /ml eines Fe^{III} -Salzes (Ferrlecit^R) in Koagulum und überstehendem Serumtröpfchen.

Von den technisch besten Ausstrichen wurden meistens 2000 in seltenen Fällen 1000 Zellen gezählt.

Hierzu wurden überwiegend die Randpartien der Bröckchenausstriche verwendet und meanderförmig ausgezählt.

Die Differenzierung der Zellen erfolgte in die erythropoetischen Vorstufen: (6; 7; 16)

Proerythroblast (PE),
basophiler Erythroblast (bE),
polychromatischer Erythroblast (pE),
oxyphiler Erythroblast (oE) und
reifer Erythroblast (rE).

Alle Erythroblasten mit unstrukturiertem Kern werden als reife, nicht teilungsfähige Erythroblasten angesehen.

Die jüngste Zelle der Erythropoese ist der Proerythroblast (15 - 20 μ Durchmesser). Er hat einen großen runden dunkel-violetten Kern mit dichter Chromatinstruktur und meist 2-3 Nukleolen. Der schmale Zytoplasmasaum ist dunkel-basophil und gleichmäßig um den Kern angeordnet. Feinste Zytoplasmaausstülpun-

gen "Öhrchen" genannt, lassen ihn gut im Ausstrichpräparat erkennen.

Der basophile Erythroblast zeigt einen stark verminderten Durchmesser von 8 - 15 μ . Der Kern ist grobschollig mit radiär angeordneter Chromatinstruktur. Das Zytoplasma zeigt dunkelbasophiles Aussehen.

Kernstruktur und Zellgestalt des polychromatischen Erythroblasten ähneln stark dem des basophilen Erythroblasten. (8 - 12 μ Durchmesser) Sein Kern ist scharf konturiert und dichter, mit radspeichenartig angeordnetem Chromatin. Sein Zytoplasmasaum enthält viele Farben von bläulich bis grauviolett und grautorange, erscheint aber immer homogen.

Der oxyphile Erythroblast (7 - 10 μ Durchmesser) besitzt einen dichten noch strukturierten Kern, wobei die Kerngröße reduziert ist. Die Zytoplasmafarbe ist grau-gelb.

Der reife Erythroblast (7 - 10 μ Durchmesser) hat einen dunkel-violett gefärbten Kern, der völlig pyknotisch und ohne erkennbare Struktur ist. Das Zytoplasma ist hell-gelb-grau.

Die Differenzierung der weißen Reihe erfolgte nach Boll (6) in:

Myeloblasten, (Mb),
Promyelocyten (Prom),
neutrophile Myelocyten (Myel),

eosinophile Myelocyten (Eos),
basophile Myelocyten (Bas),
Monoblasten(Mbl),
Metamyelocyten (MM) jugendl.neutr. Granulocyten,
neutrophile stabkernige Granulocyten (St),
neutrophile segmentkernige Granulocyten (Seg),
eosinophile segmentkernige Granulocyten (eos),
basophile segmentkernige Granulocyten (bas),
Monocyten (Moc).

Als teilungsfähige Granuloblasten gelten:

Myeloblasten, Promyelocyten, Myelocyten (eos. und bas.),
Metamyelocyten und Monoblasten.

Der Ablauf der Mitose wurde nach Boll (8) in sechs Phasen unterteilt:

- 1.) Prophase: Die Kernmembran und Nukleolen sind aufgelöst, die Chromosomen sind als dünne Fäden erkennbar! Festes Spirem.
- 2.) Frühe Metaphase:
Die Chromosomen liegen ungeordnet in lockerem Spirem über die Zelle verteilt.
- 3.) Späte Metaphase:
Stadium der Äquatorialplatte mit sternförmiger Anordnung der Chromosomen um den Äquator. In der Aufsicht ist die Monasterbildung deutlich zu erkennen.
- 4.) Anaphase: Entstehung zweier Spindelplatten, die Chromosomen bilden einen Diaster.
- 5.) Telophase:
Einschnürung des Zelleibes, die Chromosomen der Tochterzellen liegen in beiden Zellhälften als lockeres Dispirem.

6.)Rekonstruktionsphase:

Zwischen beiden gleichen Tochterzellen ist ein feiner Plasmafaden erkennbar. Die Chromosomen jeder Zelle liegen in festem Dispirem, Kernmembran und Nukleolen sind noch nicht wieder aufgebaut.

Nach den Differentialzählungen wurden die ermittelten Zahlen graphisch in Reifungskurven dargestellt. Weiterhin wurden Mitoseindices, G/E Indices und karyologische Kurven für die Erythropoese zusammengestellt.

Die Mitoseindices werden in Promille angegeben, sie bezeichnen das Verhältnis der Mitosen auf 1000 teilungsfähige Zellen. Die Reifungskurven geben die prozentuale Verteilung der Zellformen in der Zeiteinheit wieder. Der G/E Index zeigt das relative Verhalten der Granulopoese zur Erythropoese. Die karyologische Kurve gibt die Prozentverhältnisse der Mitosephasen wieder.

Knochenmarkkulturen wurden von folgenden sechs Patienten ausgewertet:

Patientin: Sch.W. geb. 25.1.88

Einweisung: 12.9.68

Klinische Diagnose: Verdacht auf Metastasen bei unbekanntem Primärtumor, Anämie

Knochenmarkdiagnose: Normales Knochenmark, Eisenanreicherung im Retikulum vermutlich durch die vorangegangene Eisenbehandlung.

Sternalpunktion: 24.9.68

Blutbild: 13.9.68

Erythrocyten	3,79 Mill./mm ³
Hb	13,2 g%
Hb _E	34,8 pg
Leukocyten	6700/mm ³
Bas	1%
Stab	2
Seg	54
Lymph	35
Mono	3
AMZ ^{x)}	5

1.10.68 Eisen-Serum-Spiegel 85,2γ%

x) atypische mononukleäre Zellen

Patient: B.J. geb. 1.12.37

Einweisung: 6.10.68

Klinische Diagnose: Bleivergiftung, tox. Markver-
änderung?

Knochenmarkdiagnose: Deutlich angeregte und etwas rechts-
verschobene Erythropoese, gute Ei-
senspeicherung im Retikulum.

Therapie bis zur Sternalpunktion: 23.10.68

Baralgin^R

Calcium Gluconicum

500 ccm Tutofusin NS^R

500 ccm Tutofusin B^R

Uralyt - U^R

5 mg Valium^R

Complamin^R

Blutbild: 15.10.68

Erythrocyten	3,0 Mill./mm ³
Hb	9,0 g%
Hb _E	29,3 pg
Retikulocyten	46 %
Leukocyten	14300/mm ³
Eos	2%
Myelbl	1
Prom	6
Myel	6
Meta	7
Stab	14
Seg	39
Lymph	18
Mono	2
AMZ ^{x)}	5
Thrombocyten	240000/mm ³

x) atypische mononukleäre Zellen

Patient: M.I. geb. 8.2.32

Einweisung: 17.10.68

Klinische Diagnose: Eisenmangelanämie

Knochenmarkdiagnose: gesteigerte Erythropoese und
linksverschobene Myelopoese,
verminderte Eisenspeicherung.

Therapie bis zur Sternalpunktion: 22.10.68

20 Tropfen Novalgin^R

tbl. 25 ml Distraneurin^R

Blutbild: 18.10.68

Erythrocyten	2,56 Mill./mm ³
Hb	8,5 g%
Hb _E	33,2 pg
Retikulocyten	32 ‰
Leukocyten	13300/mm ³
Meta	1%
Stab	24
Seg	61
Lymph	9
AMZ ^{x)}	5
Thrombocyten	196000/mm ³

x) atypische mononukleäre Zellen

Patientin: T.L. geb. 6.8.04

Einweisung: 25.12.68

Klinische Diagnose: Linksherzinsuffizienz,
Nephropathie, Anämie.

Knochenmarkdiagnose: Angeregte Erythropoese,
Linksverschoben, Eisenspeicherung
im Retikulum reichlich.

Therapie bis zur Sternalpunktion: 7.1.69

Dolantin^R

1/4 mg Strophantin^R

1/4 mg Lanicor^R

Euphyllin^R

2 gr. Terramycin^R

Lasix^R

Blutbild: 27.12.68

Erythrocyten	3,73 Mill./mm ³
Hb	10,4 g%
Hb _E	27,6 pg
Retikuloocyten	6%
Leukocyten	8600/mm ³
Stab	1%
Seg	55
Lymph	38
Mono	3
AMZ ^{x)}	3

14.1.69 Eisen-Serum-Spiegel 59,7%

x) atypische mononukleäre Zellen

Patientin: P.F. geb. 23.10.95

Einweisung: 27.1.70

Klinische Diagnose: Leukopenie

Knochenmarkdiagnose: promyelocytäre Reaktion bei
tox. Agranulocytose wahrscheinlich
durch Chinidin ausgelöst.
Reichlich Eisen-Speicherung im
Retikulum.

Therapie bis zur Sternalpunktion: 22.8.68

2 x 1 Tbl. Novodigal^R tgl.

2 x 1 Tbl. Coritrat^R tgl.

1 Tbl. Lasix^R tgl.

Blutbild: 19.8.68

Erythrocyten	4,21 Mill./mm ³
Hb	11,8 g%
Hb _E	28 pg
Retikulocyten	7 ‰
Leukocyten	1600/mm ³
Seg	18%
Lymph	78
Mono	4
Thrombocyten	165000/mm ³

Patientin: K.M. geb. 16.7.97

Einweisung: 17.10.68

Klinische Diagnose: Verdacht auf Polycythämie

Knochenmarkdiagnose: Das Knochenmark spricht eindeutig für Polyglobulie.

Therapie bis zur Sternalpunktion: 4.11.68

Lanicor^R

1/4 mg Ortosin^R

1/4 mg Atropinsulfat

Blutbild: 18.10.68

Erythrocyten	4,6 Mill./mm ³
Hb	16,2 g%
Hb _E	35,2 pg
Leukocyten	4000/mm ³
Bas	1%
Stab	3
Seg	78
Mono	2
AMZ ^{x)}	2
Thrombocyten	187000/mm ³

24.5.68 Eisen-Serum-Spiegel 107,9%

x) atypische mononukleäre Zellen

Ergebnisse der Reifungskurven, Mitoseindices
und G/E Indices.

Aus den Knochenmarkzellen wurden insgesamt
83800 Zellen differenziert und 2000 Zellen
je Präparat ausgezählt.

Bei der zeichnerischen Darstellung wurden fol-
gende Abkürzungen verwendet. Für die

Erythropoese

- PE - Proerythroblasten
- bE - basophile Erythroblasten
- pE - polychromatische Erythroblasten
- oE - oxyphile Erythroblasten
- rE - reife Erythroblasten

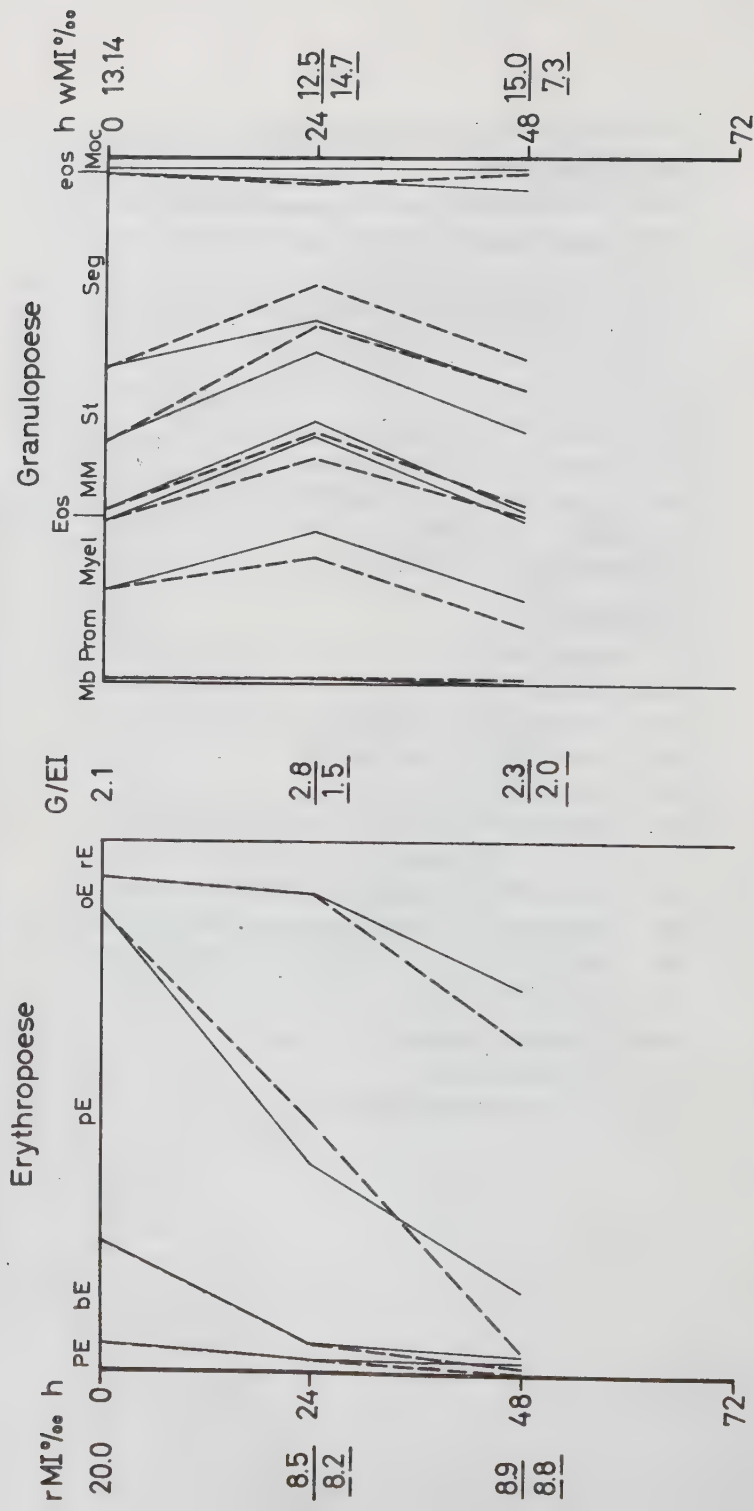
Granulopoese

- Mb - Myeloblasten
- Prom - Promyelocyten
- Myel - neutrophile Myelocyten
- eos - eosinophile Myelocyten
- Mbl - Monoblasten
- MM - neutrophile jugendliche Granulocyten
(Metamyelocyten)
- St - neutrophile stabkernige Granulocyten
- Seg - neutrophile segmentkernige Granulocyten
- Eos - eosinophile segmentkernige Granulocyten
- Moc - Monocyten

Ferner gelten folgende Zeichen:

- _____ Kontrolle
- Zusatzkulturen mit Ferrlecit^R

Abb.1 4 Fälle Mittelwerte mit angeregter Erythropoese bei Anämie



— Kontrolle ---- Zusatz Fe^{III}

Abb.2 Patientin P.F.: Agranulocytose mit normaler Erythropoese

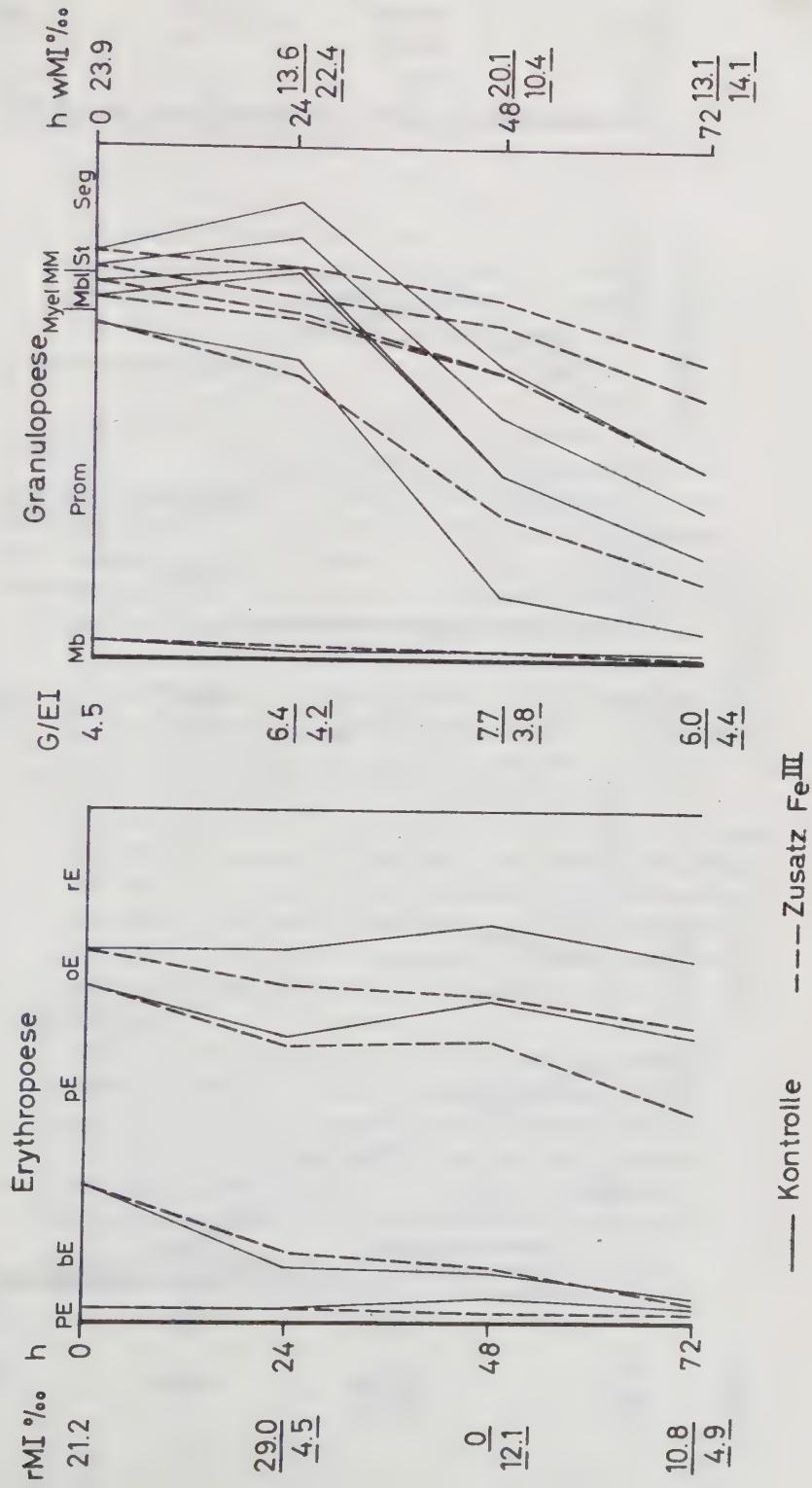
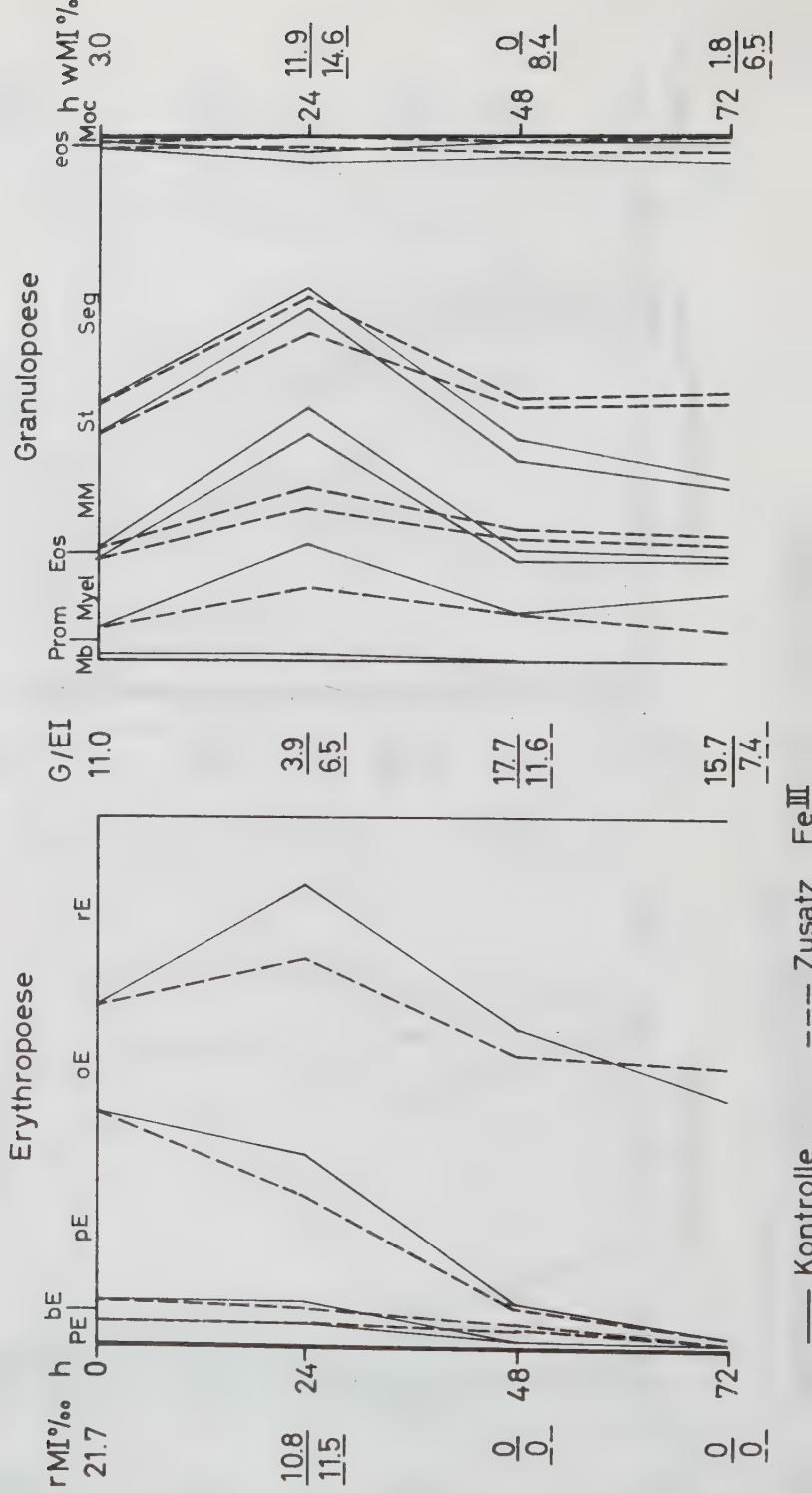


Abb.3

Patientin K.M.:

Polyglobulie



Ergebnisse

Die Ergebnisse der Differentialzählungen der Patienten Sch.W., B.J., T.L. und M.I. wurden graphisch in einer Reifungskurve zusammengestellt und zeigen in der Erythropoese von 24 - 72 Stunden folgendes:

Bei einer Inkubationszeit von zwei Tagen zeigt Abb. 1 im Mittel eine angeregte Erythropoese. Der G/E Index ist im Originalausstrich vermindert und liegt bei 2,1. Der normale G/E Index beträgt nach Untersuchungen von Boll (10) 3,4, Rohr (23) 2,6 und Wintrobe (26) 3,0. Die Differentialverteilung des Originalausstriches entspricht jedoch den Normalwerten von Boll und Mersch.(10) In der 24 Stunden Kontrollkultur beobachten wir gegenüber dem Originalausstrich eine Verminderung der Proerythroblasten, basophilen und polychromatischen Erythroblasten, sowie eine markante Vermehrung der oxyphilen Erythroblasten bei mäßiger Vermehrung der reifen Erythroblasten. Um die 48. Kulturstunde fallen die basophilen und polychromatischen Erythroblasten weiter ab, die Ausreifung nimmt zu. Eine Vermehrung der oxyphilen - jedoch geringer - fanden Boll und Mersch (10) bei Eisenmangel - und hämolytischen Anämien.

Unter der Einwirkung von Fe^{III} - Salz (Ferrlecit^R) kommt es nach 24 Stunden zu einer geringen Vermehrung der polychromatischen und Abnahme der oxyphilen Erythroblasten. Eine gleiche Zellzusammensetzung lassen sich bei den Proerythroblasten, basophilen und reifen Erythroblasten feststellen.

Nach 48 Stunden nehmen die polychromatischen Erythroblasten etwas stärker ab als in den Kontrollen, die Rechtsverschiebung nimmt zu (Zunahme der oxyphilen und reifen Erythroblasten). Es wurden keine Proerythroblasten mehr gefunden.

Zwischen Kontroll- und Zusatzkultur lassen sich für die einzelnen Zellformen von 24 - 48 Stunden nach dem χ^2 -Verfahren keine signifikanten Unterschiede feststellen. Der rote Mitoseindex wurde durch den Fe^{III} -Zusatz nur wenig beeinflusst.

Die Granulopoese dieser vier Fälle wurde nicht berücksichtigt, weil durch den Fe^{III} -Zusatz im Wesentlichen keine Veränderungen hervorgerufen wurden. (Abb. 1)

Die Reifungskurve Abb. 2 zeigt im Originalausstrich nach dem G/E Index von 4,5 (Tab. C) eine vermehrte Granulopoese. In der 24 Stunden Kontrollkultur sehen wir gegenüber dem Originalknochenmark in der Erythropoese eine geringe Vermehrung der teilungsfähigen Zellen (polychromatische Erythroblasten) bei gleichzeitigem Anstieg des Mitoseindex (Tab. B) (S. 30). Gegenüber der Reifungskurve Abb. 1 nimmt die Linksverschiebung nach 48 Stunden weiter zu, und erst nach 72 Stunden können wir die gesetzmäßige Ausreifung in vitro erkennen.

Unter der Einwirkung von Ferrlecit^R finden wir nach 24 Stunden fast die gleiche Anzahl der Zelltypen wie in den Kontrollkulturen mit Ausnahme der reifen Erythroblasten, die gering vermehrt sind. Nach 48 und 72 Stunden nehmen die teilungsfähigen Zellen mäßig ab (Rechtsverschiebung).

Die Zunahme der reifen Erythroblasten nach 24 Stunden, die allerdings sehr gering ist, kann nicht als eine Wir-

kung des Fe^{III} - Salzes ($\text{Ferrlecit}^{\text{R}}$) interpretiert werden. (Siehe P - Werte Tab.A)

Unter der Einwirkung von Fe^{III} - Salz wird die in den Kontrollen sehr starke Ausreifung von der 24.- 48. Kulturstunde mit Verminderung der Promyelocyten und Zunahme der Segmentkernigen erheblich beeinträchtigt.

Betrachtet man die Reifungskurve der Patientin K.M. (Abb.5) mit einem G/E Index von 11,0, so unterscheidet sich die 24 Stunden Kontrollkultur gegenüber dem Originalausstrich durch eine Vermehrung der reifen Zellen und zwar hauptsächlich zu Gunsten der oxyphilen Erythroblasten. Nach 48 und 72 Stunden können wir eine Zunahme der oxyphilen und reifen Erythroblasten feststellen.

Unter der Einwirkung des Fe^{III} - Salzes ($\text{Ferrlecit}^{\text{R}}$) beginnt die Ausreifung schon nach 24 Stunden, die nach 48 Stunden weiter zunimmt, in der 72 Stunden Zusatzkultur nimmt der Anteil der reifen Zellelemente wieder gering ab. Diese Veränderungen der Versuchskulturen konnten jedoch nicht durch eine Signifikanzberechnung bestätigt werden (Tab.A).

Unter der Einwirkung des Fe^{III} - Salzes ($\text{Ferrlecit}^{\text{R}}$) wird in der Granulopoese die Vermehrung der Granuloblasten bis 24 Stunden gestört, zu dem Zeitpunkt finden sich allerdings mehr Mitosen als in den Kontrollen (Tab.B).

Bei der Signifikanzberechnung, ob die Häufigkeit der einzelnen Zelltypen in der Kontrolle und im Eisenzusatz im Laufe der Versuchsreihe ab - oder zunimmt, wurde das χ^2 - Verfahren verwendet. Zum Vergleich der empirischen Verteilung mit der theoretischen muß zu jedem χ^2 die dazugehörige statistische Wahrscheinlichkeit (P) ermittelt werden. Diese Werte

können in den Geigy-Tabellen (11) oder in den von Patau (3) entworfenen graphischen Tafeln abgelesen werden. P bedeutet die Wahrscheinlichkeit, daß beide Meßreihen derselben Grundgesamtheit entstammen.

Für die Beurteilung von P gilt:

$P > 0,05$	Die Differenz zwischen beiden Reihen ist zufallsbedingt.
$0,05 > P > 0,01$	Die Zugehörigkeit beider Meßreihen zu derselben Grundgesamtheit ist zweifelhaft.
$0,01 > P > 0,0027$	Die Differenz zwischen beiden Reihen ist statistisch einigermaßen gesichert.
$P < 0,0027$	Die Differenz zwischen beiden Meßreihen ist statistisch gut gesichert.

In einem weiteren Test wurde nachgeprüft, ob die Kurven der einzelnen Zelltypen in der Kontrolle und im Zusatz horizontal verlaufen oder sich verändern.

Der horizontale Verlauf ist bei einem P - Wert von über 0,05 gegeben.

Tabelle A P - Werte

Patient: B.J.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,8	0,5	0,74
bE	0,3	10^{-7}	0,00015
pE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	0,32
oE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	10^{-7}
rE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$

Tabelle A P - Werte

Patient: Sch.W.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,94	0,05	0,25
bE	0,02	0,02	0,1
pE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	10^{-9}
oE	10^{-3}	0,002	10^{-7}
rE	10^{-9}	$< 10^{-10}$	0,006

Patientin: T.L.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,002	0,01	0,001
bE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	0,84
pE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$
oE	10^{-6}	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$
rE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	10^{-5}

Patientin: M.I.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,15	0,0003	0,015
bE	0,0013	0,0005	0,001
pE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$
oE	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$
rE	10^{-7}	$< 10^{-10}$	$< 10^{-10}$

Tabelle A P-Werte

Patientin: K.M.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,1	0,22	0,03
bE	0,07	0,07	0,64
pE	$< 10^{-10}$	10^{-9}	0,08
oE	0,5	0,96	0,3
rE	$< 10^{-10}$	10^{-6}	0,0001

Patientin: P.F.

Zelltyp	Kontrolle	Zusatz	Vergleich
			Zusatz u. Kontrolle
PE	0,5	0,45	0,05
bE	0,005	0,0005	0,07
pE	0,1	0,07	0,0003
oE	0,7	0,001	0,01
rE	0,23	0,35	$< 10^{-10}$

In den Tabellen (S.27-S.29) beziehen sich die P-Werte für die Kontrollen bzw. für die Fe^{III} -Zusätze auf den Vergleich aller Kurvenpunkte, die für jeden einzelnen Zelltyp gefunden wurden. Die P-Werte der letzten Spalte gelten für die Differenzen der Häufigkeiten zwischen Kontrolle und Zusatz über alle Kurvenpunkte jedes einzelnen Zelltyps.

Die niedrigen P-Werte in der letzten Spalte drücken keine statistische Gesetzmäßigkeit über die Wirkung von Fe^{III} bei Zugabe auf Knochenmarkzellen in vitro aus, da in einigen Fällen die Kontrollwerte über den Zusatzwerten liegen, in anderen Fällen die Zusatzwerte über den Kontrollwerten.

Betrachten wir die gefundenen Mitoseindices der Erythropoese (Tab.B) aller drei Reifungskurven, so finden wir in der 24 Stunden Kontrollkultur gegenüber dem Originalausstrich eine Herabsetzung der Regeneration. (Ausnahme P.F.)

Unter der Einwirkung von Fe^{III} - Salz (Ferrlecit^R) sind die Mitosen bei Abb.1 und Abb.2 (Tab.B) nach 24 Stunden niedriger als in den Kontrollkulturen. Auch nach 48 Stunden zeigt Abb.1 eine Verringerung des Mitoseindex. Im Gegensatz dazu zeigt Abb.3 nach 24 Stunden Zusatzkultur einen gering erhöhten Mitoseindex, der nach 48 und 72 Stunden in Kontroll - und Zusatzkultur auf Null abfällt.

Bei Aufgliederung der Mitoseindices in die einzelnen Reifungsklassen bei Kontroll - und Zusatzkultur (Tab.B) können wir feststellen, daß bei Ferrlecit^R - Zugabe vorwiegend die polychromatischen Erythroblasten an der Regeneration teilnehmen.

Tabelle B

Mitoseindices der einzelnen Reifungsklassen in Knochenmarkkulturen mit und ohne Zusatz von Ferrlecit^R.

Arithmetisches Mittel von Sch.W., B.J., T.L. und M.I.

Kultur- stunden	ges.r.MI ‰	PE	bE	pE	oE
Original	20,02	61,2	24,82	15,6	0,0
24 ohne Fe^{III}	8,51	98,0	36,67	22,6	0,9
mit Fe^{III}	8,23	30,6	58,5	25,5	21,3
48 ohne Fe^{III}	8,92	15,6	59,2	53,2	2,2
mit Fe^{III}	8,78	0,0	93,0	140,7	0,0

Tabelle B

Patientin: P.F.

Kultur- stunden		ges.r.MI ‰	PE	bE	pE	oE
Original		21,2	0,0	52,6	7,8	0,0
24	ohne Fe ^{III}	29,0	0,0	83,3	31,6	0,0
	mit Fe ^{III}	4,5	0,0	0,0	7,3	0,0
48	ohne Fe ^{III}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	mit Fe ^{III}	12,1	0,0	0,0	17,4	0,0
72	ohne Fe ^{III}	10,8	125,0	0,0	7,4	0,0
	mit Fe ^{III}	4,9	0,0	0,0	7,8	0,0

Patientin: K.M.

Kultur- stunden		ges.r.MI ‰	PE	bE	pE	oE
Original		21,74	166,0	0,0	19,2	0,0
24	ohne Fe ^{III}	10,74	71,3	0,0	22,8	0,0
	mit Fe ^{III}	11,49	0,0	0,0	39,2	0,0
48	ohne Fe ^{III}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	mit Fe ^{III}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
72	ohne Fe ^{III}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	mit Fe ^{III}	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

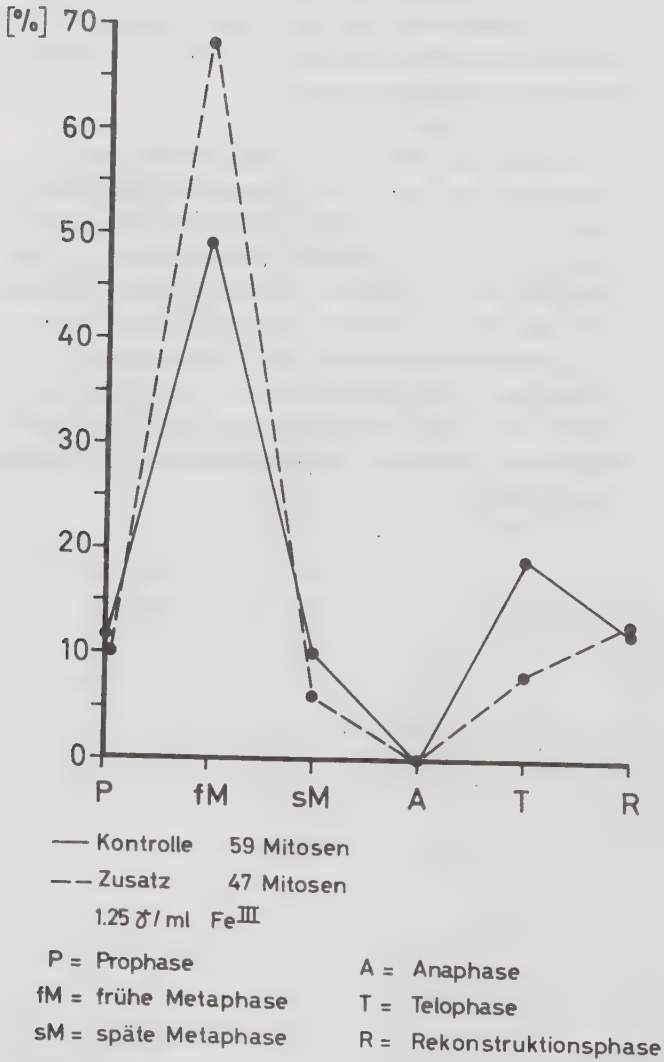
In der Erythropoese beträgt die Summe aller gezählten Mitosen in den Kontrollkulturen 59 , und in den Zusatzkonzentrationen von Ferrlecit^R 47. Es wurde eine karyologische Kurve, die eine quantitative Darstellung der Mitoseverhältnisse zeigt, angefertigt.(Abb.4)

In den Kontrollkulturen liegt der Anteil der Prophasen bei 10%. Die frühen Metaphasen steigen dann bis auf 48% an, und der Anteil der Anaphasen fällt über die späten Metaphasen von 10% auf Null % ab. Einen weiteren Anstieg sehen wir bei den Telophasen von 18%, während die Rekonstruktionsphasen wieder auf 13% abfallen. Unter der Einwirkung von Fe^{III} 1,25 γ /ml ist in Anbetracht der wenigen Mitosen kein nennenswerter Unterschied in der Verteilung der einzelnen Phasen festzustellen.

Abb.4

Erythroblasten - Mitosen

prozentuale Verteilung der Mitosephasen



Mit dem G/E Index ist es möglich, eine quantitative Veränderung im Verhältnis von Granulopoese zu Erythropoese festzustellen. Bei dem Patienten B.J. (Tab.C) mit dem Krankheitsbild einer Anämie weist der erniedrigte G/E Index von 1,4 im Originalausstrich auf eine angeregte Erythropoese hin. Der erhöhte G/E Index von 4,5 bzw. 11,0 (Tab.C) zeigt eine erhöhte Anzahl von granulopoetischen Zellen. Bei den Versuchsreihen zeigt sich im allgemeinen mit zunehmender Bebrütungszeit in den Kontrollkulturen eine relative Zunahme der weißen gegenüber den roten Knochenmarkzellen, bei den hier durchgezählten Versuchen ist das nur mäßig ausgeprägt.

Durch Zugabe von Ferrlecit^R ist die Erythropoese bei Abb.1 und Abb.2 nach 24 und 48 Stunden stärker vermehrt als in den Kontrollkulturen. Abb.3 (Tab.C) zeigt diese Ergebnisse erst nach 48 Stunden.

Eine Signifikanzberechnung nach dem t - Test für Paardifferenzen wurde durchgeführt. Nach 24 Stunden waren die Werte nicht signifikant. Nach 48 Stunden liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit noch bei 5-10%.

Tabelle C

G/E Indices

Einzelwerte der Summenkurve Abb.1

Original- ausstrich	Kontrolle		Fe ^{III} - Zusatz	
	24Std	48Std	24Std	48Std

Sch.W.	2,3	1,9	3,3	1,0	2,4
B.J.	1,4	6,2	1,4	1,1	1,5
T.L.	2,2	1,6	2,4	1,0	1,6
M.I.	2,7	1,4	2,2	2,9	2,6

Arith- metisches Mittel	2,1	2,8	2,3	1,5	2,0
-------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----

Abb.2 Patientin: P.F.

Original- ausstrich	Kontrolle			Fe ^{III} - Zusatz		
	24Std	48Std	72Std	24Std	48Std	72Std

4,5	6,4	7,7	6,0	4,2	3,8	4,4
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Abb.3 Patientin: K.M.

Original- ausstrich	Kontrolle			Fe ^{III} - Zusatz		
	24Std	48Std	72Std	24Std	48Std	72Std

11,0	3,9	17,7	15,7	6,5	11,6	7,4
------	-----	------	------	-----	------	-----

D i s k u s s i o n

In dieser Arbeit sollte geprüft werden, ob durch direkte Eisenzugabe in Form eines Fe^{III} -Salzes auf Knochenmarkzellen in vitro eine Förderung der gesamten Proliferation, also der Teilungs- und Reifungsaktivität, eintritt.

Bei der Differentialzählung kann nur die relative Zellzusammensetzung innerhalb der roten oder weißen Reihe erfaßt werden, jedoch nicht die absolute Zellzahl der Kultur.

Die Proliferation wird nach Boll (6) aus den Reifungskurven und den G/E Indices für die Reifung und aus dem Mitoseindex und den karyologischen Kurven für die Regeneration beurteilt.

Die weiße Reihe wurde nicht berücksichtigt, da die Zufuhr von Fe^{III} nur für die erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark von Bedeutung ist.

Wir verwendeten Ferrlecit^R auf Grund seiner guten Verträglichkeit und gleichmäßigen Resorption in vivo. Thedering und Beck (25) konnten bei Eisenstoffwechselgesunden nach Ferrlecit^R Einzelbelastungen eine ausgezeichnete Resorption des Eisens beobachten. Grimm (14) stellte eine rasche Normalisierung des roten Knochenmarkbildes fest.

Normalerweise wird dreiwertiges Eisen schlechter resorbiert als zweiwertiges. Wenn das Eisen jedoch in komplexorganischer Bindung vorliegt, wird es vom Organismus aufgenommen. Bei der Dissoziation im Blut liegt das Eisen in der Ferristufe als komplexgebundenes Anion vor.

Die von uns verwendeten Ferrlecit^R Ampullen haben als Hauptwirkungsprinzip das Natrium - saccharatum - gluconatum - ferrat.

Gisinger untersuchte, in wie weit dreiwertiges Eisen des Rohrzuckerkomplexes im Organismus wirksam ist und verwendet wird. (12) Dabei stellte er fest, daß das aus dem Magen - Darm - Trakt aufgenommene Eisen wie auch parenteral verabreichte Eisenionen sofort an das ungesättigte Transferrin gebunden werden. Der Eisenzucker geht im Serum keine direkte Bindung ein, sondern wird vom Reticuloendothel aufgenommen und zu physiologischem Eisen umgewandelt, welches als Serumeisen zu den Depots transportiert wird.

Wenn die Bindung von Eisen - Transferrin an Erythrocytenoberflächen, wie Bessis und Breton - Gorius (5) an elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen konnten, der einzige Weg der Eisenzufuhr ins Knochenmark bedeutet, dürfte bei Fehlen von Transferrin und alleiniger Eisenzugabe keine Besserung des erythropoetischen Krankheitsbildes auftreten. Im Gegensatz dazu beobachtete Heilmeyer (15) bei totaler Atransferrinämie eine normale Eisenresorption. Er nimmt an, daß wahrscheinlich die Resorptionsgröße durch Signale vom Knochenmark und von den Fe - Speichern reguliert wird.

Die Mittelwertkurve Abb. 1 der Erythropoese zeigt in der 24 Stunden Kontrollkultur gegenüber dem Originalausstrich eine Abnahme der teilungsfähigen Zellen zu Gunsten der reifen Erythroblasten; nach 48 Stunden wird die Ausreifung weiter verstärkt.

Betrachten wir die Kulturen mit Fe^{III} (Ferrlecit^R) Zusatz, so ist nach 24 und 48 Stunden keine Förderung der Proliferation (Reifung und Regeneration) festzustellen (Tab.A). Der Mitoseindex ist unwesentlich erniedrigt (Tab.B). Bei Zuordnung der Mitosen zu den einzelnen erythropoetischen Reifungsstufen fällt allerdings auf, daß sie mehr bei den reiferen Erythroblasten vorkommen. Die Aussage kann bei der geringen Mitosezahl zufallsbedingt sein, wobei die basophilen Vorstufen auch in der Zellzahl vermindert sind (Abb.1). Der Mitoseablauf als solcher ist durch den Eisenzusatz nicht gestört (Abb.4).

Alles in allem wird festgestellt, daß weder die Reifung noch die Regeneration durch den Zusatz von 1,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Eisengluconatkomplex in vitro signifikant beeinflußt wird, obgleich das Eisenangebot an die Erythroblasten bei den untersuchten Fällen verdoppelt wurde.

Es ergibt sich die Frage, ob nicht durch den Zerfall der Erythrocyten in vitro bereits genug Eisen vorhanden ist und aus diesem Grunde keine zusätzliche Wirkung mit Ferrlecit^R erzielt werden kann.

Eine andere Möglichkeit wäre, daß die Erythroblasten die Fähigkeit verloren haben, in vitro Eisen aus den eisenbeladenen Transferrinmolekülen loszulösen. Die Versuche müßten an Knochenmarkproben von Patienten mit erniedrigtem Eisenspiegel im Serum wiederholt werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

In dieser Arbeit wurde die Einwirkung von Fe^{III} mit einer Endkonzentration von $1,25\gamma/\text{ml}$ (Ferrlecit^R) auf Knochenmarkzellen in vitro untersucht.

Von der Erythropoese wurden Reifungskurven vom Originalausstrich und von den Koagulumkulturen von 24 - 72 Stunden aufgestellt, Mitoseindices und G/E Indices errechnet und die prozentuale Mitosenphasenverteilung in karyologischen Kurven dargestellt.

Die Auswertung ergab, daß durch den Zusatz eines Fe^{III} - Salzes (Ferrlecit^R) in vitro keine wesentliche Änderung der Proliferationsaktivität, also der Reifung und Regeneration, festzustellen war.

Literaturangaben

- 1.) Allen, D.W. und Jandl, J.W. Kinetics of intracellular iron in rabbit reticulocytes. Blood 15, 71 (1960)
- 2.) Begemann, H. Klinische Hämatologie Eisen und Eisenstoffwechsel 58, 291 Georg Thieme Verlag (1970)
- 3.) Belitz, H.-J. Sonderdruck aus Mathematikunterricht 3/60 Klett Verlag Stuttgart
- 4.) Bessis, M. et Breton-Gorius, J. L'ilot érythroblastique et la rhophéocytose dans l'anémie ferriprive. Rev. Hémat. 15: 233 (1960)
- 5.) Bessis, M. et Breton-Gorius, J. Le cycle du fer dans l'organisme révélé par le microscope électronique. Sem. Hôp. XX, 2173-2194 (1957)
- 6.) Boll, I. Granulocytopoese unter physiolog. und patholog. Bedingungen. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1966)
- 7.) Boll, I. Die Proliferationskinetik der normalen und angeregten Erythropoese nach morpholog. Kriterien. Hämatologie und Bluttransfusion Band 8, 49-52 (1969)

- 8.) Boll, I. Morphologische Studien zum Verhalten von Knochenmarkszellen in vitro.
1. Mitteil.: Granuloblastenmitosen
Fol. haematol. neue Folge 3, 1, 58
(1958)
- 9.) Boll, I. und Fuchs, G. Vereinfachtes Verfahren zur kurzfristigen Kultivierung von menschlichem Knochenmark in vitro.
Blut VII, 257-272 (1961)
- 10.) Boll, I. und Mersch, G. Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Erythropoese in vitro.
Blut XVII, 193-214 (1968)
- 11.) Geigy, J. R. Wissenschaftliche Tabellen
Basel (1955)
- 12.) Gisinger, E. Diagnose und Therapie der Sideropenie.
Aktuelle Themen der Inneren Medizin und ihrer Grenzgebiete.
F. Enke, Stuttgart (1959)
- 13.) Goldberg, A., Schenbrucker, G. F., Cartwright, G. F. u. Wintrobe, M. M. Studies on the synthesis of heme in vitro by avian erythrocytes.
Blood 11, 821 (1956)

- 14.) Grimm, O. Erfahrungen mit einer neuartigen Ferri-Lecithin Kombination bei parenteraler Behandlung von Eisenmangelanämien. Medizinische Welt, 1001 (1951)
- 15.) Heilmeyer, L. Der Eisenstoffwechsel
Handbuch der Inneren Medizin
2. Band, 1. Teil, 5. Auflage
Springer Verlag
Berlin-Heidelberg-New York
704 (1968)
- 16.) Heckner, F. Leitfaden der Blutzellkunde
Urban & Schwarzenberg
München - Berlin (1965)
- 17.) Katz, J. H. und The role of transferrin in the
Jandl, J. H. transport of iron into the
 developing red cell, in
Gross, F. (Hrsg), Iron Metabolism,
Springer, Berlin 103, (1964)
- 18.) Jandl, J. H. The plasma - to - cell cycle
Katz, J. H. of transferrin.
J. clin. Invest. 42, 314 (1963)
- 19.) Lajtha, L. G. und Uptake of radioactive iron
Suit, H. D. (Fe^{59}) by nucleated red cells in
 vitro.
Brit. J. Haemat., 1:55 (1955)

- 20.) Moore, C.V. und
Brown, E.B.
Der Eisenstoffwechsel
Documenta Geigy
7:12 (1967)
- 21.) Polycove, R. und
Mortimer, R.
The quantitative determination
of iron kinetics and hemoglo-
bin synthesis in human subjects.
J.clin.Invest, 40.753 (1961)
- 22.) Remmele, W.
Die humorale Steuerung der Ery-
thropoiese.
Springer Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg
(1963)
- 23.) Rohr, K.
Das menschliche Knochenmark
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1960)
- 24.) Stohlmann, F.jr.,
Howars, D. und
Beland, A.
Humoral regulation of erythro-
poiesis. XII. Effect of erythro-
poietin and iron on cellsize
in iron deficiency anemia.
Proc.Soc.exp.Biol. 113:986
(1963)
- 25.) Thederling, F. und
Beck, R.
Störungen der Eisenverdauung
Klin.Wschr. 31:129 (1953)
- 26.) Wintrobe, M.M.
Clinical Hematology.
Lea & Febiger
Philadelphia, 65 (1961)

Frau Prof. Dr. med. I. Boll danke ich für die Überlassung des Themas und ihren stets fachkundigen Rat.

Die statistischen Untersuchungen wurden dankenswerter Weise von Herrn Prof.H.-J. Belitz (Genetisches Institut) überprüft.

Mein besonderer Dank gilt dem ärztlichen Direktor des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln, Herrn Prof.Dr.med.K. Holldack für die freundliche Hilfe und Unterstützung, die mir in seinem Hause zu teil wurden.

L e b e n s l a u f

Am 20. Januar 1942 wurde ich als Sohn des Meteorologen Hermann Kehr und seiner Ehefrau Elfriede geb. Spielvogel in Berlin geboren. 1948 erfolgte meine Einschulung in die Grundschule in Berlin-Spandau. 1954 kam ich auf die Freiherr-vom-Stein-schule in Spandau, die ich im Frühjahr 1962 mit der Reifeprüfung verließ.

Zum Sommersemester 1962 wurde ich zum Studium der Zahnmedizin an der Freien Universität Berlin zugelassen. Im April 1965 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und beendete mein zahnmedizinisches Studium an der Freien Universität Berlin im Frühjahr 1968 mit dem Staatsexamen.

Nach anfänglicher Tätigkeit als Assistent eröffnete ich im Oktober 1970 eine zahnärztliche Praxis in Berlin-Wilmersdorf.

